

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
14. August 2003 (14.08.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/066060 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/517**,  
A61P 29/00, 11/00, 1/04, A61K 31/519, 39/395, 31/7088

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/00814

(22) Internationales Anmeldedatum:  
28. Januar 2003 (28.01.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 04 462.7 5. Februar 2002 (05.02.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH  
& CO.KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim  
am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **JUNG, Birgit** [DE/DE];

Schossäcker 9, 88471 Laupheim (DE). **PÜSCHNER, Hu-  
bert** [DE/DE]; Theodor-Heuss-Strasse 24/1, 88400 Biber-  
ach (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGEL-  
HEIM PHARMA GMBH & CO.KG**; Binger Strasse  
173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

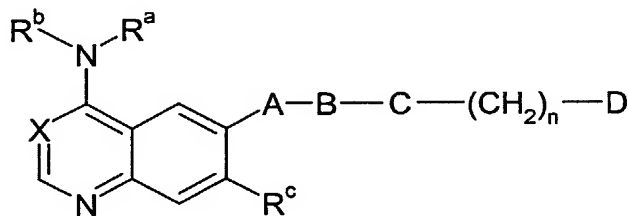
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: USE OF TYROSINE KINASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY PROCESSES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON TYROSINKINASE-INHIBITOREN ZUR BEHANDLUNG INFLAMMATORI-  
SCHER PROZESSE



(I)

(57) Abstract: The invention  
relates to the use of quinazo-  
lines of general formula (1)  
wherein A, B, C, D, X, R<sup>a</sup>,  
R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> and n have the designa-  
tions defined in claim 1, or the  
compounds (1) 4-[(3-chloro-4-flu-  
orophenyl)amino]-6-[(4-dimethy-  
lamino-cyclohexyl)amino]-pyrim-  
ido[5,4-d]pyrimidine, (2)  
4-[(R)-(1-phenylethyl)amino]-6-(4-hy-  
droxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimi-  
dine, (3) 4-[[3-chloro-4-(3-fluoro-4-ben-

zyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[2-methanesulfonyl-ethyl]amino]methyl]-furan-2-yl)quinazoline, or the antibodies Cetuximab  
C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 and EGFR-antisense, and the tautomers, stereoisomers and salts thereof, especially  
the physiologically compatible salts thereof comprising inorganic or organic acids or bases, for producing a medicament for the  
prevention or treatment of respiratory tract diseases or pulmonary diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von Chinazolin-der allgemeinen  
Formel in der A, B, C, D, X, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> und n wie in Anspruch 1 definiert sind, oder der Verbindungen (1) 4-[(3-Chlor-4-flu-  
orophenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin, (2) 4-[(R)-(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-hy-  
droxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, (3) 4-[[3-Chlor-4-(3-fluor-4-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[2-methansulfonyl-  
ethyl]amino]methyl]-furan-2-yl)chinazolin oder der Antikörper Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 und  
EGFR-antisense, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere derenphysiologisch verrätliche Salze mit  
anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung von  
Erkrankungen der Atemwege oder der Lunge.



WO 03/066060 A2



PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

**Veröffentlicht:**

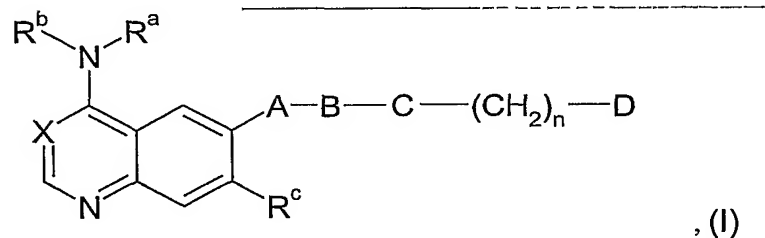
— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

(54) **Bezeichnung:** VERWENDUNG VON TYROSINKINASE-INHIBITOREN ZUR BEHANDLUNG INFLAMMATORISCHER PROZESSE

# Verwendung von Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Behandlung inflammatorischer Prozesse

---

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Chinazolininen der allgemeinen Formel



- 10 in der A, B, C, D, X, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> und n wie in Anspruch 1 definiert sind, oder  
der Verbindungen

- 15 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-  
pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (2) 4-[(R)-(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-hydroxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- 20 (3) 4-[[3-Chlor-4-(3-fluor-4-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[2-methansulfonyl-  
ethyl]amino]methyl)-furan-2-yl)chinazolin oder

der Antikörper Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 oder EGFR-  
antisense,

- 25 deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren  
physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder  
Basen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und Behandlung von

Erkrankungen der Atemwege oder der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, wie z.B. bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie akute Bronchitis, chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis (COPD), Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose,  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel, bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose oder hyperreaktiven Atemwegen.

Ferner sind die Verbindungen auch geeignet zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes oder der Gallengänge oder Gallenblase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei akuten oder chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, Geschwüren oder bei Polyposis im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome oder Proteinverlustsyndrome,

desweiteren zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen der Gelenke, wie rheumatoider Arthritis, von entzündlichen Erkrankungen der Haut, der Augen, bei entzündlichen Pseudopolypen, bei Colitis cystica profunda oder bei Pneumatosis cystoides intestinales.

Als bevorzugte Anwendungsgebiete seien entzündliche Erkrankungen der Atemwegsorgane oder des Darmes genannt, wie chronische Bronchitis (COPD), chronische Sinusitis, Asthma, M. Crohn, Colitis ulcerosa oder Polyposis des Darmes.

Besonders bevorzugte Anwendungsgebiete sind entzündliche Erkrankungen der Atemwege oder der Lunge wie chronische Bronchitis (COPD) oder Asthma.

In der obigen allgemeinen Formel (I) bedeutet

X ein Stickstoffatom oder ein durch eine Cyanogruppe substituiertes Kohlenstoffatom,

R<sup>a</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>b</sup> eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> substituiert sein kann, wobei

5 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>4-6</sub>-Cycloalkoxy-, C<sub>2-5</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-5</sub>-Alkynylgruppe,

10

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine C<sub>3-5</sub>-Alkenyloxy- oder C<sub>3-5</sub>-Alkinyloxygruppe, wobei die Mehrfachbindung vom Sauerstoffatom isoliert ist,

15

eine C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfenyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

20

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

25

eine Cyano- oder Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

A ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,

30

B eine Bindung, eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

C eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe,

n eine der Zahlen 0 oder 1,

D eine Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-, C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylamino- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino- oder Di-(C<sub>3-5</sub>-Cycloalkyl)-aminogruppe, in der die Alkyl- und Cycloalkylteile gleich  
5 oder verschieden sein können,

eine C<sub>2-4</sub>-Alkylaminogruppe, in der der Alkylteil in β-, γ- oder δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R<sup>3</sup> substituiert ist, wobei

10 R<sup>3</sup> eine Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 4- bis 7-  
gliedrige Alkyleniminogruppe oder

15

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 6- bis 7-  
gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in Position 4  
durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-  
oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, darstellt,

20

eine N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile in β-, γ- oder  
δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe gegebenenfalls durch den Rest R<sup>3</sup>  
substituiert sein können, wobei R<sup>3</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

25 eine Di-(C<sub>2-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C<sub>2-4</sub>-Alkylteile jeweils in β-, γ- oder  
δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R<sup>3</sup> substituiert sind,  
wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sup>3</sup> wie vorstehend  
erwähnt definiert ist,

30 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe, in denen  
jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine Amino- oder C<sub>1-4</sub>-Alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch  
eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen substituierte Tetrahydrofuran-

3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-,  
1-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl-,  
1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl-, 3-Pyrrolidinyl-, 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl-,  
3-Hexahydro-azepinyl- oder 4-Hexahydro-azepinylgruppe substituiert ist,

5

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige  
Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der  
Alkylgruppen durch die Gruppe R<sup>3</sup> substituiert sein kann, wobei R<sup>3</sup> wie vorstehend  
erwähnt definiert ist,

10

eine durch eine Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyran-yl- oder Tetrahydrofuranyl-  
methylgruppe substituierte Piperidinogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige  
15 Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein  
Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R<sup>4</sup> substituierte Imino-  
gruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

20 R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, 2-Methoxy-ethyl-, 3-Methoxy-propyl-,  
C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydro-  
pyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-, Formyl-,  
C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-  
carbonyl- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

25 eine Morpholino- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methyl-, Ethyl-  
oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxyethylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolylgruppe,

30 eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder  
Schwefelatom, durch eine durch den Rest R<sup>4</sup> substituierte Iminogruppe, durch eine  
Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R<sup>4</sup> wie vorstehend erwähnt definiert  
ist,

eine Hydroxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, oder auch

ein Wasserstoffatom, wenn n die Zahl 0 ist, und

- 5 R<sup>c</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkoxy- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, N-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-piperazino-, Hydroxy-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Amino-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-  
 10 C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Pyrrolidino-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidino-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Morpholino-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperazino-C<sub>1-2</sub>-alkyl- oder N-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-piperazino-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können, oder

15

- eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Piperidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 4-Piperidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxygruppe, in denen jeweils das  
 20 Ringstickstoffatom durch den Rest R<sup>4</sup> substituiert ist, wobei R<sup>4</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

- eine in 4-Stellung durch eine R<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sup>6</sup>-CO-, R<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, (R<sup>5</sup>NR<sup>7</sup>)-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sup>7</sup>O-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sup>7</sup>S-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sup>7</sup>SO-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO- oder R<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazino- oder  
 25 Homopiperazinogruppe, in denen

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe bedeutet,

30

R<sup>6</sup> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuran-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-yl-, 2-Oxo-1,4-dioxan-yl- oder 2-Oxo-4-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-morpholin-ylgruppe und

R<sup>7</sup> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-4-yl- oder 2-Oxo-tetrahydropyran-5-yl-Gruppe bedeuten,

5

eine Morpholino-C<sub>1-4</sub>-alkoxy- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-C<sub>1-6</sub>-alkoxygruppe, die durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann, oder

10

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe.

15

Unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen ist eine Phenylgruppe zu verstehen, die jeweils durch R<sup>8</sup> monosubstituiert, durch R<sup>9</sup> mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R<sup>8</sup> monosubstituiert und zusätzlich durch R<sup>9</sup> mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, wobei

20

R<sup>8</sup> eine Cyano-, Carboxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethyloxy-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-4</sub>-alkylcarbonylamino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminosulfonylgruppe oder eine Carbonylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-imino-Gruppe ersetzt sein kann, und

25

30

R<sup>9</sup> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe darstellen.

Ein bevorzugter Gegenstand ist die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

X ein Stickstoffatom oder ein durch eine Cyanogruppe substituiertes Kohlenstoffatom,

5  $R^a$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe,

$R^b$  eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste  $R^1$  und  $R^2$  substituiert sein kann, wobei

10  $R^1$  und  $R^2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Hydroxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-,  $C_{4-6}$ -Cycloalkoxy-,  $C_{2-5}$ -Alkenyl- oder  $C_{2-5}$ -Alkynylgruppe,

15

eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe darstellen,

A ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,

20

B eine Bindung oder eine Carbonylgruppe,

C eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe,

25  $n$  eine der Zahlen 0 oder 1,

D eine Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

30 eine N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-N- $(C_{2-4}$ -alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile in  $\beta$ -,  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe gegebenenfalls durch den Rest  $R^3$  substituiert sein können, wobei

$R^3$  eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl-, Amino-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe,

eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe darstellt,

5

eine Di- $(C_{2-4}$ -Alkyl)-aminogruppe, in der beide  $C_{2-4}$ -Alkylteile jeweils in  $\beta$ -,  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest  $R^3$  substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und  $R^3$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

10

eine  $C_{3-5}$ -Cycloalkylamino- oder  $C_{3-5}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe substituiert ist,

15

eine  $C_{1-4}$ -Alkylaminogruppe, in der das Stickstoffatom durch eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-, 1-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl- oder 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-ylgruppe substituiert ist,

20

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Methylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Methylgruppen durch die Gruppe  $R^3$  substituiert sein kann, wobei  $R^3$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

25

eine durch eine Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyran-yl- oder Tetrahydrofuranylmethylgruppe substituierte Piperidinogruppe,

30

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte Piperidinogruppe, in der die Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest  $R^4$  substituierte Imino-gruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

$R^4$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, 2-Methoxy-ethyl-, 3-Methoxy-propyl-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-

carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

eine Morpholino- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methyl-, Ethyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxyethylgruppe substituiert sein kann,

eine C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R<sup>4</sup> substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R<sup>4</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Hydroxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, oder auch

ein Wasserstoffatom, wenn n die Zahl 0 ist, und

R<sup>c</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkoxy- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-4</sub>-alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 3-Piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy- oder 4-Piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R<sup>4</sup> substituiert ist, wobei R<sup>4</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine in 4-Stellung durch eine R<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sup>6</sup>-CO- oder R<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen

R<sup>6</sup> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuran-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-yl-, 2-Oxo-1,4-dioxan-yl- oder 2-Oxo-4-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-morpholin-ylgruppe bedeutet,

eine Morpholino-C<sub>1-4</sub>-alkoxy- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-C<sub>1-6</sub>-alkoxygruppe, die durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann, oder

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe bedeutet, oder

5 der Verbindungen

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,

10 (2) 4-[(*R*)-(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-hydroxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,

(3) 4-[[3-Chlor-4-(3-fluor-4-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[2-methansulfonyl-ethyl]amino]methyl)-furan-2-yl)chinazolin oder

15 der Antikörper Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 oder EGFR-antisense,

deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze.

20 Ein besonders bevorzugter Gegenstand ist die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

X ein Stickstoffatom oder ein durch eine Cyanogruppe substituiertes Kohlenstoffatom,

25

R<sup>a</sup> ein Wasserstoffatom,

R<sup>b</sup> eine Phenyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> substituiert ist, wobei

30

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>2-5</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-5</sub>-Alkynylgruppe darstellen,

A ein Sauerstoffatom oder eine Iminogruppe,

B eine Bindung oder eine Carbonylgruppe,

5

C eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe,

n eine der Zahlen 0 oder 1,

10 D eine Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine Methylamino- oder Ethylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine 2-Methoxyethyl-, Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl, Cyclopropyl- oder Cyclopropylmethylgruppe substituiert ist,

15

eine N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile in β-, γ- oder δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe gegebenenfalls durch den Rest R<sup>3</sup> substituiert sein können, wobei

20

R<sup>3</sup> eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe,

eine Bis-(2-methoxyethyl)-aminogruppe,

25 eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Methoxymethylgruppe substituierte Morpholino- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe,

eine Hydroxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, oder auch

30 ein Wasserstoffatom, wenn n die Zahl 0 ist, und

R<sup>c</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkoxy- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-4</sub>-alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 3-Piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy- oder 4-Piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe, in denen jeweils das  
5 Ringstickstoffatom durch den Rest R<sup>4</sup> substituiert ist, wobei R<sup>4</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine in 4-Stellung durch eine R<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sup>6</sup>-CO- oder R<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen

10

R<sup>6</sup> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuran-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-yl-, 2-Oxo-1,4-dioxan-yl- oder 2-Oxo-4-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-morpholin-ylgruppe bedeutet,

15 eine Morpholino-C<sub>1-4</sub>-alkoxy- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-C<sub>1-6</sub>-alkoxygruppe, die durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann, oder

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofuran-ylmethoxy- oder Tetrahydropyran-ylmethoxygruppe bedeuten, oder

20

der Verbindungen

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,

25

(2) 4-[(R)-(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-hydroxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,

(3) 4-[[3-Chlor-4-(3-fluor-4-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[2-methansulfonyl-ethyl]amino]methyl)-furan-2-yl)chinazolin oder

30

der Antikörper Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 oder EGFR-antisense,

deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze.

Zur erfindungsgemäßen Verwendung kommen beispielsweise die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zum Einsatz:

- 5 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 10 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 15 (5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 20 (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 25 (9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 30 (10) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- (11) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 5 (12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 10 (14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 15 (16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 20 (18) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 25 (19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*S*)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (20) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 30 (21) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- (22) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 5 (23) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (24) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- 10 (25) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- (26) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 15 (27) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (28) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 20 (29) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 25 (30) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (31) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 30 (32) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- (33) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinyl-carbonyl)amino]-chinazolin,

(34) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,

(35) 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-ethoxy-chinolin,

(36) 4-{[3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl]amino}-6-(5-{[(2-methansulfonyl-ethyl)amino]methyl}-furan-2-yl)chinazolin,

(37) Cetuximab,

(38) Trastuzumab,

(39) ABX-EGF,

(40) Mab ICR-62,

(41) EGFR-antisense

oder deren Salze, wobei

die Verbindungen

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(*S*)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
- 5 (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 10 (8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 15 (10) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 20 (11) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 25 (13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 30 (14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((*R*)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- (16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 5 (17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (18) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 10 (19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{4-((*S*)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (20) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 15 (21) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 20 (22) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (23) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 25 (24) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- (25) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- 30 (26) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

(27) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

(28) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

(29) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

(30) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

(31) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

oder deren Salze als bevorzugt und

die Verbindungen

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(*S*)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropyl-methoxy-chinazolin,

(6) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und

5 (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

oder deren Salze als besonders bevorzugt zu betrachten sind.

10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von

Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, wie z.B. bei entzündlichen

15 Erkrankungen der Atemwege wie akute Bronchitis, chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis (COPD), Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose,  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen,

20 zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und Gallenblase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinase einhergehen, wie sie z.B. bei akuten oder chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa sowie Geschwüren und bei Polyposis im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-  
25 Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome und Proteinverlustsyndrome,

desweiteren zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen der Gelenke, wie rheumatoider Arthritis, von entzündlichen Erkrankungen der Haut, der Augen, bei  
30 entzündlichen Pseudopolypen sowie bei Colitis cystica profunda und bei Pneumatosis cystoides intestinales,

umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge eines oder mehrerer der vorstehend genannten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

oder gegebenenfalls eines deren physiologisch verträglichen Salze an einen Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf.

5 Bevorzugte und besonders bevorzugte Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens entsprechen bezüglich der Verbindungen und den Indikationen den vorstehend für die erfindungsgemäße Verwendung genannten Ausführungsformen.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren werden die genannten Verbindungen in Dosierungen von 0.001-10 mg/kg Körpergewicht , vorzugsweise bei 0.01-1,5 mg/kg  
10 eingesetzt, wobei die Gabe zweckmäßigerweise 1 bis 3 mal täglich erfolgt.

Die Wirkstoffe können oral, bukkal, parenteral, durch Inhalations-Zerstäubung, rektal oder topisch verabreicht werden. Eine parenterale Verabreichung kann subkutane, intravenöse, und intramuskuläre Injektionen und Infusionstechniken umfassen.

15

Zur Verabreichung können übliche Darreichungsformen verwendet werden, beispielsweise die in den vorstehend zu den Wirkstoffen zitierten genannten Darreichungsformen. Beispielsweise lassen sich die Wirkstoffe, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren  
20 inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren  
25 geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die Wirkstoffe können oral in einer breiten Vielfalt von verschiedenen Dosierungsformen verabreicht werden, beispielsweise können sie zusammen mit  
30 verschiedenen pharmazeutisch annehmbaren inerten Trägern in Form von Tabletten, Kapseln, Pastillen, Plätzchen, harten Bonbons, Pulvern, Zerstäubungen, wässrigen Suspensionen, Elixiren, Sirupen und dergleichen formuliert werden. Derartige Träger umfassen beispielsweise feste Verdünner oder Füllstoffe, sterile wässrige Medien und verschiedene nichttoxische organische Lösungsmittel. Zudem können derartige

orale Formulierungen auf geeignete Weise mit Hilfe von verschiedenen, üblicherweise für diesen Zweck eingesetzten Agenzien gesüsst und/oder aromatisiert sein. Im allgemeinen sind die Wirkstoffe in solchen oralen Dosierungsformen mit Konzentrationsspiegeln vorhanden, deren Bereich, bezogen auf die Gesamt-

5 zusammensetzung, von etwa 0.5 Gew.-% bis etwa Gew.-90 % reicht, in Mengen, die ausreichen, um die gewünschten Dosierungseinheiten zu ergeben. Andere geeignete Dosierungsformen für die Wirkstoffe umfassen Formulierungen zur kontrollierten Freisetzung und Vorrichtungen, die den Fachpersonen auf dem betreffenden Gebiet wohlbekannt sind.

10

Zu Zwecken der parenteralen Verabreichung sind Lösungen der Wirkstoffe in Sesam- oder Erdnussöl oder in wässrigem Propylenglykol verwendbar, sowie sterile wässrige Lösungen der entsprechenden pharmazeutisch annehmbaren Salze. Derartige wässrige Lösungen sollten nötigenfalls auf geeignete Weise gepuffert und

15 der flüssige Verdünner mit genügend Salz oder Glucose isotonisch gemacht werden. Besonders eignen sich diese bestimmten wässrigen Lösungen zum Zwecke von intravenösen, intramuskulären und subkutanen Injektionen. In diesem Zusammenhang sind die verwendeten sterilen wässrigen Medien nach gängigen, den Fachpersonen wohlbekannten Techniken leicht zu erhalten. Beispielsweise wird

20 gewöhnlich destilliertes Wasser als flüssiger Verdünner verwendet, und das Endpräparat wird durch einen geeigneten Bakterienfilter wie ein Filter aus gesintertem Glas oder aus Kieselgur oder aus unglasiertem Porzellan geführt. Bevorzugte Filter dieses Typus umfassen die Berkefeld-, Chamberland- und Asbestscheiben-Metall-Seitzfilter, bei denen das Fluid mit Hilfe einer Saugpumpe in

25 einen sterilen Behälter hinein gesaugt wird. Während der Herstellung dieser injizierbaren Lösungen sollten durchgehend die nötigen Verfahrensschritte vorgenommen werden, um zu sichern, dass die Endprodukte in sterilem Zustand erhalten werden. Zu Zwecken der transdermalen Verabreichung kann die Dosierungsform der bestimmten Verbindung oder Verbindungen beispielsweise

30 Lösungen, Lotionen, Salben, Cremes, Gele, Zäpfchen, Formulierungen zur dauerhaften geschwindigkeitsbegrenzten Freisetzung und Vorrichtungen dazu umfassen. Derartige Dosierungsformen umfassen die bestimmte Verbindung bzw. die bestimmten Verbindungen und können Ethanol, Wasser, Eindringförmittel und

inerte Träger wie Gel-Erzeuger, Mineralöl, Emulgatoren, Benzylalkohol und dergleichen umfassen.

Eine inhalative Verabreichung erfolgt in Form von Pulverformulierungen mit Lactose und anderen Hilfsstoffen oder in Form wässriger Lösungen als Aerosol.

- 5 Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren Inhalationspulver können den Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten. Ist der Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen
- 10 Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder
- 15 Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.
- 20 Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Inhalationsaerosole können den Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Die zur Herstellung der Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasser-
- 25 stoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie bevorzugt fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropan oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind fluorierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a (1,1,1,2-Tetrafluor-
- 30 ethan), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan) und Mischungen derselben.

Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (Surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel

sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

- Erfolgt die inhalative Applikation des erfindungsgemäßen Wirkstoffs oder der  
5 Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Lösungen oder Suspensionen  
kommen als Lösungsmittel wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische  
Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es  
ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber  
10 Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis zu 70  
Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders  
bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprocente werden  
von Wasser aufgefüllt. Die den Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination enthaltenden  
Lösungen oder Suspensionen werden gegebenenfalls mit geeigneten Säuren auf  
15 einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses  
pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren  
Verwendung finden: Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind  
Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder  
Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind:  
20 Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure,  
Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere.  
Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Unter den  
organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt.  
Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden,  
25 insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch  
andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.
- 30 Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel (I)  
und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf, insbesondere eine antiinflammatorische Wirkung.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

5 B = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

C = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

10

D = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

15

E = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

F = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

20

G = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

H = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((S)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

25

I = 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

30

K = 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

L = 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und

M = 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

zur Untersuchung der antiinflammatorischen Wirkung den folgenden Tests  
5 unterworfen:

**Test 1: Hemmung der Rauch-induzierten Akkumulation von Granulozyten im Lungengewebe**

10 Lungenindikationen: Hemmung des Zigarettenrauch-induzierten Einstroms von neutrophilen Granulozyten in das Lungengewebe durch den EGF-Rezeptor Kinase Hemmer 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin.

15 Methode:

Männliche Ratten (Stamm: Sprague-Dawley) mit einem Gewicht von 250-300 g wurden 5 Tage lang dem Rauch von 8 Zigaretten pro Tag ausgesetzt. Die Tiere in der mit 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin (Verbindung A) behandelten Gruppe erhielten täglich  
20 30 min vor Beginn der Rauchexposition unter einer Narkose mit Isofluran eine intratracheale Gabe von 0.03 oder 0.1 mg/kg der Verbindung A in einem Volumen von 0.05 ml verabreicht. Am letzten Versuchstag wurden die Tiere 4 Stunden nach der letzten Rauchexposition getötet und das Lungengewebe entnommen. Aus jeder Lunge wurde eine Probe von 70 – 200 mg entnommen und in ein mit 1ml 0,5%  
25 Hexadecyltrimethylammoniumbromid vorbereitetes Reaktionsgefäß gegeben. Die Proben wurden 15 sec mit einem Ultraturrax homogenisiert. Die Homogenate wurden bei 15700 g in einer Eppendorf Tischzentrifuge 5 min bei Raumtemperatur abzentrifugiert. Von dem Überstand wurden 50 ml entnommen und mit 250 ml Phosphatpuffer (50mmol/l), der 0.197 mg/ml O-Dianisidin Dihydrochlorid enthielt,  
30 vermischt. Nach einer 10 minütigen Inkubation bei Raumtemperatur wurde mit einem Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von 450 nm die Absorption gemessen. Durch lineare Regression wurde die Dosis ermittelt, die zu einer Hemmung der MPO-Aktivität um 50% (= ID50) führte.

Ergebnis:

Exposition von Zigarettenrauch führte bei Ratten zu einem Einstrom von neutrophilen Granulozyten in das Lungengewebe, gemessen durch den Gewebsgehalt an Myeloperoxidase, die spezifisch ist für neutrophile Granulozyten. Intratracheale

5 Behandlung der Tiere mit dem EGFR Kinase Hemmer A bewirkte eine signifikante ( $p < 0,005$ ) Hemmung der Rauch-bedingten Akkumulation von Granulozyten und erzeugte damit eine antiinflammatorische Wirkung.

Weitere Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

10

Wirkstoff	ID50 [mg/kg]
A	0.1
B	0.03
C	0.03
D	0.3
E	0.2
F	0.3
G	< 0.03
H	0.3
I	0.2
K	0.3
L	0.1
M	0.30

**Test 2:** Nachweis eines generellen anti-entzündlichen Wirkprinzips durch Hemmung des Zymosan-induzierten Einstroms von neutrophilen Granulozyten am Mäuseohr durch den EGF-Rezeptor Kinase Hemmer 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin (Verbindung N).

15

Methode:

Bestimmung des Influx von neutrophilen Granulozyten durch Messung der Myeloperoxidase (MPO) - Aktivität im Gewebe. MPO ist spezifisch für neutrophile Granulozyten.

Weibliche Mäuse (Stamm: NMRI) mit einem Gewicht von 20-25 g wurden mit Pentobarbital 60 mg/kg i.p. narkotisiert. In das rechte Ohr wurde 10 µg Zymosan, gelöst in physiologischer Kochsalzlösung in einem Volumen von 10 µl intradermal appliziert. 24 h nach der intradermalen Applikation von Zymosan wurden die Tiere durch eine Überdosis Pentobarbital getötet. Eine Ohrbiopsie ( $\varnothing = 8$  mm) wurde am linken (unbehandelten) und rechten (behandelten) Ohr durchgeführt und in ein mit 1 ml 0,5% HTAB vorbereitetes Reaktionsgefäß gegeben. Die Proben wurden 15 sec mit einem Ultraturrax homogenisiert. Die Homogenate wurden bei 15700 g in einer Eppendorf Tischzentrifuge 5 min bei Raumtemperatur abzentrifugiert. Von dem Überstand wurden 50 µl entnommen und mit 250 µl Phosphatpuffer (50 mmol/l), der 0.197 mg/ml O-Dianisidin Dihydrochlorid enthielt, vermischt. Nach einer 10 minütigen Inkubation bei Raumtemperatur wurde mit einem Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von 450 nm die Absorption gemessen.

Ergebnis:

Die intradermale Injektion von Zymosan führte zu einer deutlichen Erhöhung der MPO-Aktivität im Gewebe. Behandlung der Tiere mit dem EGFR Kinase Hemmer 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin hemmte diesen Anstieg signifikant ( $p < 0.005$ ) zu 60%.

Die vorstehend genannten Verbindungen, deren Herstellung nicht bereits zum Stand der Technik gehört, werden nach folgenden Verfahren erhalten:

Beispiel 1

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{3-[4-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-piperazin-1-yl]-propyloxy}-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

---

- Eine Mischung aus 166 mg Acrylsäure und 0.77 ml Triethylamin in 10 ml Tetrahydrofuran wird im Trockeneis/Aceton-Kühlbad auf -50°C abgekühlt und mit einer Lösung aus 175 µl Acrylsäurechlorid in 4 ml Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird
- 5 eine Lösung aus 427 mg 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{3-[4-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-piperazin-1-yl]-propyloxy}-chinazolin in 10 ml Tetrahydrofuran innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Nun läßt man das Reaktionsgemisch langsam auf 0°C erwärmen und rührt bei dieser Temperatur, bis die Umsetzung vollständig ist. Anschließend wird mit Eiswasser versetzt, wobei sich ein zäher Niederschlag bildet.
- 10 Dieser wird mehrmals gründlich mit Essigester/Methanol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das gelbliche, harzartige Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (95:5) als Laufmittel gereinigt.
- 15 Ausbeute: 148 mg (31 % der Theorie),  
R<sub>f</sub>-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)  
Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 567, 569 [M-H]<sup>-</sup>

- 20 Analog Beispiel 1 wird folgende Verbindung erhalten:

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
- R<sub>f</sub>-Wert: 0.46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige
- 25 Ammoniaklösung = 90:10:0.1)  
Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 581, 583 [M-H]<sup>-</sup>

### Beispiel 2

- 30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
- 

Zu 101 mg Acrylsäure in 5 ml Tetrahydrofuran unter Stickstoffatmosphäre werden 0.47 ml Triethylamin gegeben. Diese Mischung wird in einem Trockeneis/Aceton-

Kühlbad auf etwa -50°C abgekühlt und mit 119 mg Acrylsäurechlorid in 3 ml Tetrahydrofuran versetzt, wobei ein farbloser Niederschlag entsteht. Die Suspension wird noch etwa eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 240 mg 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpho-  
5 lin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin in 7 ml Tetrahydrofuran bei -55°C zugetropft. Man läßt das Reaktionsgemisch im Kühlbad langsam auf -30°C erwärmen. Nach etwa einer Stunde wird das Trockeneis/Aceton-Kühlbad gegen ein Eis/Natriumchlorid-Kühlbad ausgetauscht. Man läßt das Reaktionsgemisch darin auf 0°C erwärmen. Sobald die Umsetzung vollständig ist, wird die Reaktion mit Wasser und Methylenchlorid  
10 versetzt und mit Natronlauge alkalisch gestellt. Die abgetrennte wäßrige Phase wird nochmals mit Methylenchlorid und wenig Methanol extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Es bleibt ein gelbes Harz zurück, welches über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (98:2) als Laufmittel chromatographiert wird. Das gewünschte  
15 Produkt wird mit wenig *tert.*Butylmethylether verrührt, der feinkristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit *tert.*Butylmethylether nachgewaschen und bei 50°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 160 mg (60 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

20 Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 526, 528 [M-H]<sup>-</sup>

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-  
25 ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.32 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 498, 500 [M-H]<sup>-</sup>

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyl-  
30 oxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 550, 552 [M+Na]<sup>+</sup>

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 526, 528 [M-H]<sup>-</sup>

5 (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Schmelzpunkt: 110-112°C

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 540, 542 [M-H]<sup>-</sup>

### 10 Beispiel 3

4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

---

15 Zu einer Lösung aus 640 mg 4-Brom-2-butensäure in 10 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur 0.67 ml Oxalylchlorid und ein Tropfen Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch ca. eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Das entstandene Säurechlorid wird am Rotationsverdampfer im Vakuum weitgehend vom Lösungsmittel  
20 befreit. Anschließend wird das Rohprodukt in 10 ml Methylenchlorid gelöst und unter Eisbad-Kühlung zu einer Mischung aus 1.00 g 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 1.60 ml Hünigbase in 50 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 Stunden im Eisbad und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 2.90 ml Diethylamin zugesetzt  
25 und das Gemisch wird 2.5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (19:1) gereinigt.

Ausbeute: 550 mg (40 % der Theorie)

30 Schmelzpunkt: 114°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 498, 500 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 3 werden die folgenden Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.53 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 510, 512 [M-H]<sup>-</sup>

5

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 137°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 470, 472 [M+H]<sup>+</sup>

10

(3) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.37 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 488 [M+H]<sup>+</sup>

15

(4) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 502 [M+H]<sup>+</sup>

20

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.51 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 558, 560 [M+H]<sup>+</sup>

25

#### Beispiel 4

4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

30

Zu einer Lösung aus 842 mg 4-Brom-2-butensäure in 15 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur 0.86 ml Oxalylchlorid und ein Tropfen Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch ca. eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Das entstandene Säurechlorid wird am

Rotationsverdampfer im Vakuum weitgehend vom Lösungsmittel befreit. Anschließend wird das Rohprodukt in 10 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung innerhalb von fünf Minuten zu einer Mischung aus 1.0 g 6-Amino-4-[(3-methylphenyl)amino]-7-methoxy-chinazolin und 2.0 ml Hünigbase in 50 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden unter Eisbad-Kühlung und noch zwei weitere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 6.7 ml Hünigbase, 5.48 g Sarcosinethylesterhydrochlorid und 3 ml Dimethylformamid zugegeben und das Ganze über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer im Vakuum eingengt und der Kolbenrückstand zwischen 75 ml Essigester und 75 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (20 : 1) gereinigt.

Aubeute: 326 mg (20 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 122-124°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 464 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 4 wird folgende Verbindung erhalten:

4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.62 (Aluminiumoxid, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (EI): m/z = 627, 629 [M]<sup>+</sup>

#### Beispiel 5

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

950 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 195 µl Methansulfonsäure in 10 ml Acetonitril werden etwa vier Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in einem

Eiswasserbad abgekühlt, mit 75 ml Essigester und 25 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und 10 Minuten kräftig durchgerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, wobei ein bräunlicher Schaum zurückbleibt.

Ausbeute: 610 mg (69 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 570, 572 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 5 wird die folgende Verbindung enthalten:

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((S)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

#### Beispiel 6

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Eine Gemisch aus 700 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-{N-[(*tert.* butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-prop-1-yl)-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 228 mg p-Toluolsulfonsäure-hydrat in 20 ml Acetonitril wird fünf Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann werden weitere 200 mg p-Toluolsulfonsäure-hydrat zugegeben und es wird nochmals fünf Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingengt. Der Kolbenrückstand wird zwischen Essigester und gesättigter Natriumcarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der ölige Rückstand wird durch Verrühren mit 15 ml Diethylether zur Kristallisation gebracht.

Schmelzpunkt: 173-175°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 540, 542 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 6 werden die folgenden Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

5  $R_f$ -Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 540, 542 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin

10 (Die Reaktion wird mit Methansulfonsäure in Acetonitril durchgeführt)

$R_f$ -Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 556, 558 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel 7

15

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

---

20

Zu 380 mg 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(*tert*.butyloxycarbonyl)methyl]-N-((*S*)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin in 8 ml Acetonitril werden 90  $\mu$ l Methansulfonsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. drei Stunden unter Rückfluß erhitzt, dann wird nochmals ein Äquivalent Methansulfonsäure zugegeben und weiter unter Rückfluß erhitzt, bis die Umsetzung vollständig ist. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Essigester verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird mit Diethylether verrührt und abgesaugt. Man erhält die Titelverbindung als weißen Feststoff.

25

Ausbeute: 280 mg (85 % der Theorie),

30

Schmelzpunkt: 190°C

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>):  $m/z$  = 485, 487 [M-H]<sup>-</sup>

Analog Beispiel 7 wird folgende Verbindung erhalten:

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

Schmelzpunkt: 212-213°C

5 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 461, 463 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel 8

10 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

---

Zu einer Lösung aus 4.50 g Bromcrotonsäure in 60 ml Methylenchlorid werden 4.70 ml Oxalylchlorid getropft. Anschließend wird ein Tropfen N,N-Dimethylformamid zugegeben. Nach ca. 30 Minuten ist die Gasentwicklung beendet und das  
15 Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das rohe Bromcroton-säurechlorid wird in 30 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung zu einer Lösung aus 7.00 g 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-amino-7-cyclopropyl-methoxy-chinazolin und 10.20 ml Hünigbase in 150 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird etwa 1.5 Stunden unter Eisbadkühlung und weitere zwei  
20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nun werden 5.20 g N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-amin zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung es wird mit Methylenchlorid verdünnt und gründlich mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine  
25 Kieselgelsäule mit Essigester gefolgt von Essigester/Methanol (19:1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 5.07 g (51 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 512, 514 [M-H]<sup>-</sup>

R<sub>f</sub>-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

30

Analog Beispiel 8 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 482, 484 [M-H]<sup>-</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.11 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(2) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 532 [M-H]<sup>-</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(3) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 502 [M-H]<sup>-</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.20 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(4) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 488 [M-H]<sup>-</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(5) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[*N*-(tetrahydropyran-4-yl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 514 [M-H]<sup>-</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.15 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 486, 488 [M+H]<sup>+</sup>

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 486, 488 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 528, 530 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 508, 510 [M-H]<sup>-</sup>

Schmelzpunkt: 140°C

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 500, 502 [M+H]<sup>+</sup>

Schmelzpunkt: 110-112°C

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 500, 502 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.23 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

### Legende zu den Abbildungen:

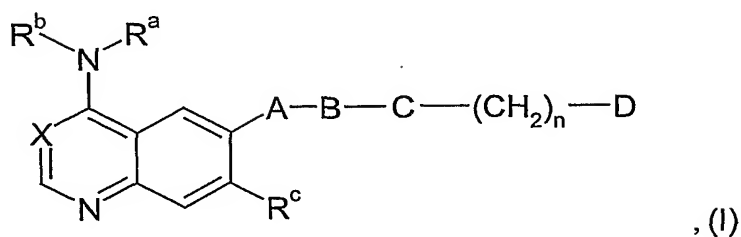
Figur 1 beschreibt die Hemmung der Rauch-induzierten Akkumulation von neutrophilen Granulozyten.

Figur 2 beschreibt die Hemmung des Zymosan-induzierten Neutrophileneinstroms am Mäuseohr.

# Patentansprüche

5

## 1. Verwendung von Chinazolininen der allgemeinen Formel



10 in der

X ein Stickstoffatom oder ein durch eine Cyanogruppe substituiertes Kohlenstoffatom,

15  $R^a$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe,

$R^b$  eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste  $R^1$  und  $R^2$  substituiert sein kann, wobei

20  $R^1$  und  $R^2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Hydroxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-,  $C_{4-6}$ -Cycloalkoxy-,  $C_{2-5}$ -Alkenyl- oder  $C_{2-5}$ -Alkynylgruppe,

25

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine  $C_{3-5}$ -Alkenyloxy- oder  $C_{3-5}$ -Alkynyloxygruppe, wobei die Mehrfachbindung vom Sauerstoffatom isoliert ist,

30

eine C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfenyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

5 eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

10 eine Cyano- oder Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

A ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,

15

B eine Bindung, eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

C eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe,

20 n eine der Zahlen 0 oder 1,

D eine Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-, C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylamino- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino- oder Di-(C<sub>3-5</sub>-Cycloalkyl)-aminogruppe, in der die Alkyl- und Cycloalkylteile gleich oder verschieden sein können,

25

eine C<sub>2-4</sub>-Alkylaminogruppe, in der der Alkylteil in  $\beta$ -,  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R<sup>3</sup> substituiert ist, wobei

30

R<sup>3</sup> eine Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in Position 4 durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, darstellt,

5

eine N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile in  $\beta$ -,  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe gegebenenfalls durch den Rest R<sup>3</sup> substituiert sein können, wobei R<sup>3</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

10 eine Di-(C<sub>2-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C<sub>2-4</sub>-Alkylteile jeweils in  $\beta$ -,  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R<sup>3</sup> substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sup>3</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

15 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine Amino- oder C<sub>1-4</sub>-Alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen substituierte Tetrahydrofuran-  
20 3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-, 1-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl-, 3-Pyrrolidinyl-, 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl-, 3-Hexahydro-azepinyl- oder 4-Hexahydro-azepinylgruppe substituiert ist,

25 eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Alkylgruppen durch die Gruppe R<sup>3</sup> substituiert sein kann, wobei R<sup>3</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

30 eine durch eine Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyran-yl- oder Tetrahydrofuranylmethylgruppe substituierte Piperidinogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein

Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest  $R^4$  substituierte Imino-  
gruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

5  $R^4$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, 2-Methoxy-ethyl-, 3-Methoxy-propyl-,  
 $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydro-  
pyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-, Formyl-,  
 $C_{1-4}$ -Alkylcarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino-  
carbonyl- oder Di-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

10 eine Morpholino- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methyl-, Ethyl-  
oder  $C_{1-3}$ -Alkoxymethylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolylgruppe,

15 eine  $C_{5-7}$ -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder  
Schwefelatom, durch eine durch den Rest  $R^4$  substituierte Iminogruppe, durch eine  
Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei  $R^4$  wie vorstehend erwähnt definiert  
ist,

20 eine Hydroxy- oder  $C_{1-4}$ -Alkoxygruppe, oder auch

ein Wasserstoffatom, wenn n die Zahl 0 ist, und

25  $R^c$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-4}$ -Alkoxy- $C_{1-4}$ -alkoxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-,  $C_{4-7}$ -Cycloalkoxy-  
oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine  
 $C_{1-3}$ -Alkyl-, Hydroxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino-,  
Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, N-( $C_{1-2}$ -Alkyl)-piperazino-,  
Hydroxy- $C_{1-2}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy- $C_{1-2}$ -alkyl-, Amino- $C_{1-2}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino-  
 $C_{1-2}$ -alkyl-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino- $C_{1-2}$ -alkyl-, Pyrrolidino- $C_{1-2}$ -alkyl-, Piperidino-  
30  $C_{1-2}$ -alkyl-, Morpholino- $C_{1-2}$ -alkyl-, Piperazino- $C_{1-2}$ -alkyl- oder  
N-( $C_{1-2}$ -Alkyl)-piperazino- $C_{1-2}$ -alkylgruppe substituiert sein kann, wobei die  
vorstehend erwähnten monosubstituierten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine  
 $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert sein können, oder

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Piperidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 4-Piperidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R<sup>4</sup> substituiert ist, wobei R<sup>4</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine in 4-Stellung durch eine R<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sup>6</sup>-CO-, R<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, (R<sup>5</sup>NR<sup>7</sup>)-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sup>7</sup>O-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sup>7</sup>S-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sup>7</sup>SO-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO- oder R<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe bedeutet,

R<sup>6</sup> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuran-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-yl-, 2-Oxo-1,4-dioxanyl- oder 2-Oxo-4-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-morpholinylgruppe und

R<sup>7</sup> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-4-yl- oder 2-Oxo-tetrahydropyran-5-yl-Gruppe bedeuten,

eine Morpholino-C<sub>1-4</sub>-alkoxy- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-C<sub>1-6</sub>-alkoxygruppe, die durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann, oder

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyran-ylmethoxygruppe bedeuten, wobei

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch R<sup>8</sup> monosubstituiert, durch R<sup>9</sup> mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R<sup>8</sup> monosubstituiert und zusätzlich durch R<sup>9</sup>

mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, worin

$R^8$  eine Cyano-, Carboxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylaminocarbonyl-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-aminocarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfinyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl-, Hydroxy-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethyloxy-, Nitro-, Amino-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino-,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonylamino-, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)- $C_{1-4}$ -alkylcarbonylamino-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonylamino-, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)- $C_{1-4}$ -alkylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylaminosulfonyl- oder Di-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-aminosulfonylgruppe oder eine Carbonylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-imino-Gruppe ersetzt sein kann, und

$R^9$  ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Trifluormethyl- oder  $C_{1-4}$ -Alkoxygruppe darstellen,

der Verbindungen

- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (2) 4-[(*R*)-(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-hydroxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- (3) 4-[[3-Chlor-4-(3-fluor-4-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[2-methansulfonyl-ethyl]amino]methyl)-furan-2-yl)chinazolin oder

der Antikörper Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 oder EGFR-antisense,

deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung von mit Entzündungen einhergehenden Erkrankungen der Atemwege oder der Lunge.

2. Verwendung der Chinazoline der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

- 5 X ein Stickstoffatom oder ein durch eine Cyanogruppe substituiertes Kohlenstoffatom,

$R^a$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe,

- 10  $R^b$  eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste  $R^1$  und  $R^2$  substituiert sein kann, wobei

$R^1$  und  $R^2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

15

eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Hydroxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-,  $C_{4-6}$ -Cycloalkoxy-,  $C_{2-5}$ -Alkenyl- oder  $C_{2-5}$ -Alkynylgruppe,

eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe darstellen,

20

A ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,

B eine Bindung oder eine Carbonylgruppe,

25

C eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe,

n eine der Zahlen 0 oder 1,

- 30 D eine Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile in  $\beta$ -,  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe gegebenenfalls durch den Rest R<sup>3</sup> substituiert sein können, wobei

- 5        R<sup>3</sup> eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe,

eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe darstellt,

- 10      eine Di-(C<sub>2-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C<sub>2-4</sub>-Alkylteile jeweils in  $\beta$ -,  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R<sup>3</sup> substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sup>3</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

- 15      eine C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylamino- oder C<sub>3-5</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituiert ist,

- eine C<sub>1-4</sub>-Alkylaminogruppe, in der das Stickstoffatom durch eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-,  
20      1-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl- oder 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-ylgruppe substituiert ist,

- eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Methylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der  
25      Methylgruppen durch die Gruppe R<sup>3</sup> substituiert sein kann, wobei R<sup>3</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine durch eine Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyranyl- oder Tetrahydrofuranylmethylgruppe substituierte Piperidinogruppe,

30

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte Piperidinogruppe, in der die Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R<sup>4</sup> substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

$R^4$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, 2-Methoxy-ethyl-, 3-Methoxy-propyl-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl- oder Di-  
( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

eine Morpholino- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methyl-, Ethyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxy-methylgruppe substituiert sein kann,

eine  $C_{5-6}$ -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest  $R^4$  substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei  $R^4$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Hydroxy- oder  $C_{1-4}$ -Alkoxygruppe, oder auch

ein Wasserstoffatom, wenn n die Zahl 0 ist, und

$R^c$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-4}$ -Alkoxy- $C_{1-4}$ -alkoxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-,  $C_{4-7}$ -Cycloalkoxy- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-4}$ -alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, 3-Piperidinyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy- oder 4-Piperidinyl- $C_{1-3}$ -alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest  $R^4$  substituiert ist, wobei  $R^4$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine in 4-Stellung durch eine  $R^6$ - $C_{1-4}$ -alkyl-,  $R^6$ -CO- oder  $R^6$ - $C_{1-4}$ -alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen

$R^6$  eine gegebenenfalls durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuran-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-yl-, 2-Oxo-1,4-dioxan-yl- oder 2-Oxo-4-( $C_{1-4}$ -alkyl)-morpholin-ylgruppe bedeutet,

- 5 eine Morpholino- $C_{1-4}$ -alkoxy- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl- $C_{1-6}$ -alkoxygruppe, die durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann, oder

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuran-ylmethoxy- oder Tetrahydropyran-ylmethoxygruppe bedeutet, oder

10

der Verbindungen

- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,

15

- (2) 4-[(*R*)-(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-hydroxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,

- (3) 4-[[3-Chlor-4-(3-fluor-4-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[(2-methansulfonyl-ethyl)amino]methyl)-furan-2-yl)chinazolin oder

20

der Antikörper Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 oder EGFR-antisense,

deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze.

25

3. Verwendung der Chinazoline der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

30

X ein Stickstoffatom oder ein durch eine Cyanogruppe substituiertes Kohlenstoffatom,

$R^a$  ein Wasserstoffatom,

R<sup>b</sup> eine Phenyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> substituiert ist, wobei

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-,  
5 Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>2-5</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-5</sub>-Alkynylgruppe darstellen,

A ein Sauerstoffatom oder eine Iminogruppe,

B eine Bindung oder eine Carbonylgruppe,

C eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe,

n eine der Zahlen 0 oder 1,

D eine Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine Methylamino- oder Ethylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine 2-Methoxyethyl-, Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl, Cyclopropyl- oder Cyclopropylmethylgruppe substituiert ist,

eine N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile in β-, γ- oder  
25 δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe gegebenenfalls durch den Rest R<sup>3</sup> substituiert sein können, wobei

R<sup>3</sup> eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe,

eine Bis-(2-methoxyethyl)-aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Methoxymethylgruppe substituierte Morpholino- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe,

eine Hydroxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, oder auch

ein Wasserstoffatom, wenn n die Zahl 0 ist, und

- 5 R<sup>c</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkoxy- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-4</sub>-alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

- 10 eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 3-Piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy- oder 4-Piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R<sup>4</sup> substituiert ist, wobei R<sup>4</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

- 15 eine in 4-Stellung durch eine R<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sup>6</sup>-CO- oder R<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen

- 20 R<sup>6</sup> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuran-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-yl-, 2-Oxo-1,4-dioxan-yl- oder 2-Oxo-4-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-morpholin-ylgruppe bedeutet,

eine Morpholino-C<sub>1-4</sub>-alkoxy- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-C<sub>1-6</sub>-alkoxygruppe, die durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann, oder

- 25 eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuran-ylmethoxy- oder Tetrahydropyran-ylmethoxygruppe bedeutet, oder

der Verbindungen

- 30 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,

- (2) 4-[(R)-(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-hydroxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,

- (3) 4-[[3-Chlor-4-(3-fluor-4-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[2-methansulfonyl-ethyl]amino]methyl)-furan-2-yl)chinazolin oder

der Antikörper Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 oder EGFR-  
antisense,

deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze.

4. Verwendung der Chinazoline der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der  
Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Chinazoline ausgewählt sind  
aus der Gruppe bestehend aus

- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-[4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl]-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- (8) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (9) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-  
5 [(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropyl-  
methoxy-chinazolin,
- (10) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-  
7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (11) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-  
7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-  
15 oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-([4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-  
buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-  
20 oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-  
4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-  
25 ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (17) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-([4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-  
30 1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (18) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-  
yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

- (19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*S*)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 5 (20) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (21) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 10 (22) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (23) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[*N*-(tetrahydropyran-4-yl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 15 (24) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- (25) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- 20 (26) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 25 (27) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(*N*-cyclopropyl-*N*-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (28) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 30 (29) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

(30) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

(31) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,

5

(32) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinyl-carbonyl)amino]-chinazolin,

(33) 4-[[3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[(2-methansulfonyl-ethyl)amino]methyl)-furan-2-yl)chinazolin,

10

den Verbindungen

(34) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

15

(35) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,

(36) 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-ethoxy-chinolin und den Antikörpern

20

(37) Cetuximab,

(38) Trastuzumab,

25

(39) ABX-EGF,

(40) Mab ICR-62,

(41) EGFR-antisense

30

sowie deren Salze.

5. Verwendung der Chinazoline der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Chinazoline ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

- 5 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-[4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl]-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 10 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 15 (5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 25 (8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 30 (10) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- (11) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 5 (12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 10 (14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 15 (16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 20 (18) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 25 (19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*S*)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (20) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 30 (21) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- (22) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (23) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (24) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- (25) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- (26) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (27) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (28) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- (29) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- (30) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin und der Verbindung
- (30) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

sowie deren Salze.

6. Verwendung der Chinazoline der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Chinazoline ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

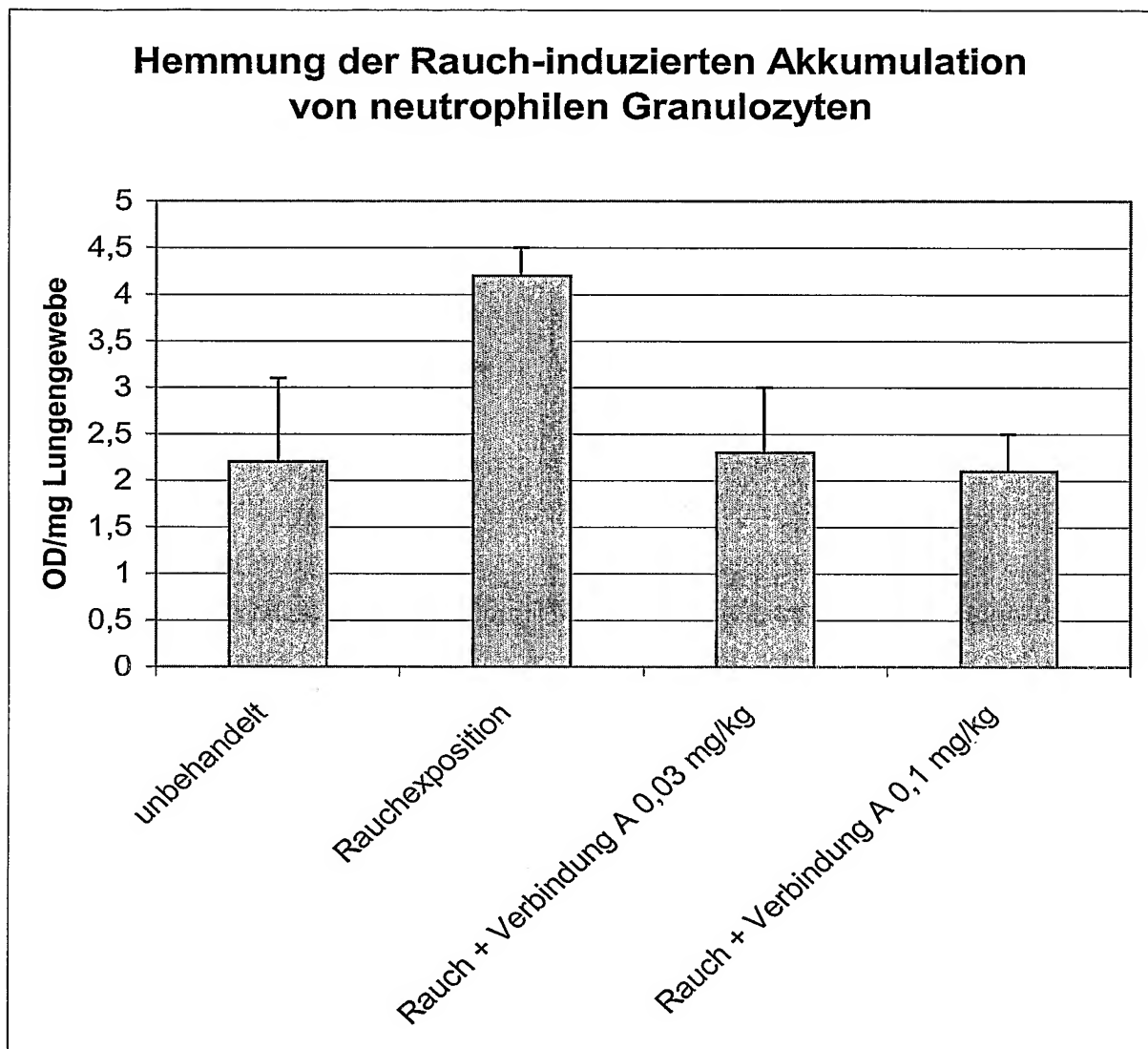
- 5 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 10 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(*S*)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 15 (5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 20 (6) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-
- 25 chinazolin

sowie deren Salze.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass es  
30 sich um eine Behandlung der oberen und unteren Atmungsorgane oder des Darmes handelt.

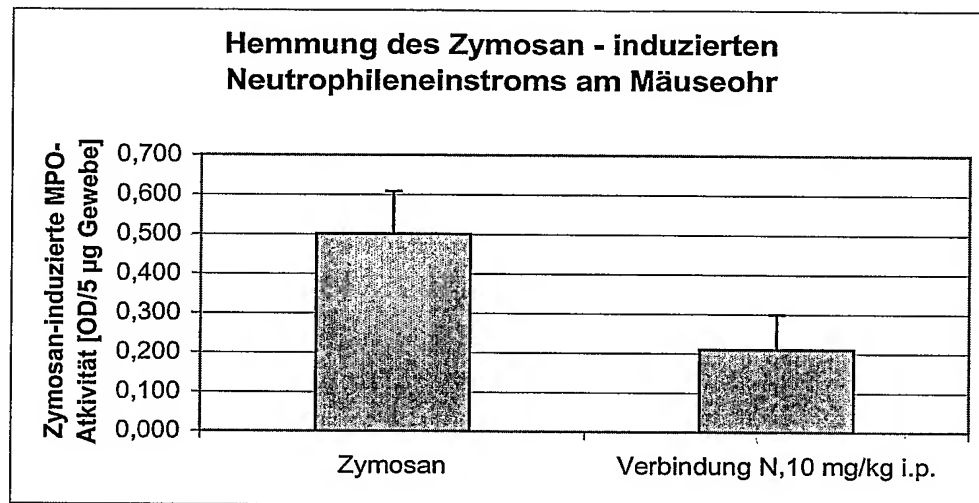
8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Erkrankungen um COPD, chronische Sinusitis, Asthma, zystische Fibrose, M. Crohn, Colitis ulcerosa oder Polyposis des Darmes handelt.
- 5 9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Erkrankungen um COPD, Asthma oder zystische Fibrose handelt.

Figur 1:



OD = optical density

Figur 2:



OD = optical density

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
14. August 2003 (14.08.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2003/066060 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/517**,  
A61P 29/00, 11/00, 1/04, A61K 31/519, 39/395, 31/7088

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/000814

(22) Internationales Anmeldedatum:  
28. Januar 2003 (28.01.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 04 462.7 5. Februar 2002 (05.02.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH  
& CO.KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim  
am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **JUNG, Birgit** [DE/DE];  
Schossacker 9, 88471 Laupheim (DE). **PÜSCHNER, Hu-  
bert** [DE/DE]; Theodor-Heuss-Strasse 24/1, 88400 Biber-  
ach (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGEL-  
HEIM PHARMA GMBH & CO.KG**; Binger Strasse  
173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

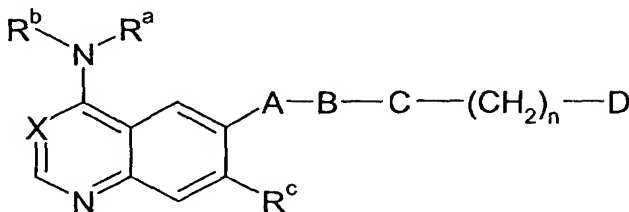
— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 15. Januar 2004

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: USE OF TYROSINE KINASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY PROCESSES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON TYROSINKINASE-INHIBITOREN ZUR BEHANDLUNG INFLAMMATORI-  
SCHER PROZESSE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the  
use of quinazolines of general formula (1)  
wherein A, B, C, D, X, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> and n  
have the designations defined in claim 1,  
or the compounds (1) 4-[(3-chloro-4-fluo-  
rophenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclo-  
hexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidine, (2)  
4-[(R)-(1-phenylethyl)amino]-6-(4-hydrox-  
yphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine, (3)

4-[[3-chloro-4-(3-fluoro-4-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[2-methanesulfonyl-  
ethyl]amino]methyl)-furan-2-yl]quinazoline, or  
the antibodies Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 and EGFR-antisense, and the tautomers, stereoisomers and  
salts thereof, especially the physiologically compatible salts thereof comprising inorganic or organic acids or bases, for producing a  
medicament for the prevention or treatment of respiratory tract diseases or pulmonary diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von Chinazolin-  
en der allgemeinen Formel in der A, B, C, D, X, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> und n wie in Anspruch 1 definiert sind, oder der Verbindungen (1) 4-[(3-Chlor-4-flu-  
orphenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin, (2) 4-[(R)-(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-hy-  
droxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, (3) 4-[[3-Chlor-4-(3-fluor-4-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[2-methansulfonyl-  
ethyl]amino]methyl)-furan-2-yl]chinazolin oder der Antikörper Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 und  
EGFR-antisense, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit  
anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung von  
Erkrankungen der Atemwege oder der Lunge.

WO 2003/066060 A3



---

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/00814

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/517 A61P29/00 A61P11/00 A61P1/04 A61K31/519  
 A61K39/395 A61K31/7088

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 02 50043 A (BAUM ELKE ;SOLCA FLAVIO (AT); BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HI) 27 June 2002 (2002-06-27) formula (I) page 1, line 15 S. 2 und ff., Verbindungen (2),(3),(9),(12),(14) page 19, line 8 - line 22 -----	3-9
X	WO 00 78735 A (BAUM ANKE ;METZ THOMAS (AT); SOLCA FLAVIO (AT); BOEHRINGER INGELHE) 28 December 2000 (2000-12-28) page 1, line 9 - line 10 page 37, line 12 - page 38, line 7 S. 54 und ff., Verbindungen (1),(4),(11),(12),(19),(20) ----- -/--	3-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 April 2003

Date of mailing of the international search report

15. JULI 2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Villa Riva, A.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/00814

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 55141 A (METZ THOMAS ;SOLCA FLAVIO (AT); BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE);) 21 September 2000 (2000-09-21) the whole document -----	3-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
**see supplemental sheet for further details PCT/ISA/210**
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FR02/01831 – ISR

The International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-6, 10, 11

Multilayer, reflective optics assembly for X rays that produces a two-dimensional optical effect, the means producing the first and second optical effects being carried by the reflecting surface and the second optical effect being produced by diffractive lines perpendicular to the axis of the cylinder generated by the reflecting surface

2. Claims: 7-9, 15

Multilayer, reflective optics assembly for X rays that produces a two-dimensional optical effect, the means producing the first and second optical effects being carried by the reflecting surface and the second optical effect being produced by refraction

3. Claims: 12-14

displacement in the desired manner of the reflectivity peak of a multilayer structure

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/00814

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0250043	A	27-06-2002	DE 10063435 A1	04-07-2002
			AU 1917402 A	01-07-2002
			WO 0250043 A1	27-06-2002
			US 2002173509 A1	21-11-2002
WO 0078735	A	28-12-2000	DE 19928281 A1	28-12-2000
			DE 10023085 A1	15-11-2001
			AU 5221400 A	09-01-2001
			BG 106189 A	30-08-2002
			BR 0011834 A	12-03-2002
			CA 2375259 A1	28-12-2000
			CN 1356990 T	03-07-2002
			CZ 20014497 A3	13-03-2002
			EE 200100695 A	17-02-2003
			WO 0078735 A1	28-12-2000
			EP 1194418 A1	10-04-2002
			HU 0201900 A2	28-12-2002
			JP 2003502410 T	21-01-2003
			NO 20016185 A	18-12-2001
			SK 18452001 A3	04-04-2002
			TR 200103692 T2	21-10-2002
			US 2002169180 A1	14-11-2002
WO 0055141	A	21-09-2000	DE 19911509 A1	21-09-2000
			AU 3166700 A	04-10-2000
			BG 105893 A	31-05-2002
			BR 0009076 A	26-12-2001
			CA 2368059 A1	21-09-2000
			CN 1343201 T	03-04-2002
			CZ 20013326 A3	12-12-2001
			EE 200100484 A	16-12-2002
			WO 0055141 A1	21-09-2000
			EP 1163227 A1	19-12-2001
			HU 0201832 A2	28-12-2002
			JP 2002539199 T	19-11-2002
			NO 20014487 A	14-09-2001
			PL 350522 A1	16-12-2002
			SK 13032001 A3	04-06-2002
			TR 200102782 T2	22-04-2002
			US 2002177601 A1	28-11-2002

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/00814

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/517 A61P29/00 A61P11/00 A61P1/04 A61K31/519  
A61K39/395 A61K31/7088

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 02 50043 A (BAUM ELKE ; SOLCA FLAVIO (AT); BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HI) 27. Juni 2002 (2002-06-27) formula (I) Seite 1, Zeile 15 S. 2 und ff., Verbindungen (2),(3),(9),(12),(14) Seite 19, Zeile 8 - Zeile 22 ---	3-9
X	WO 00 78735 A (BAUM ANKE ; METZ THOMAS (AT); SOLCA FLAVIO (AT); BOEHRINGER INGELHE) 28. Dezember 2000 (2000-12-28) Seite 1, Zeile 9 - Zeile 10 Seite 37, Zeile 12 - Seite 38, Zeile 7 S. 54 und ff., Verbindungen (1),(4),(11),(12),(19),(20) --- -/--	3-9

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. April 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16. 07. 2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Villa Riva, A

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00 55141 A (METZ THOMAS ;SOLCA FLAVIO (AT); BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE);) 21. September 2000 (2000-09-21) das ganze Dokument -----	3-9

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/00814

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 1,2  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,  
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:  
3-5(teilweise), 6,7-9(teilweise)

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1,2

Die geltenden Patentansprüche 1-5 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile, die die Verwendung von Chinazolin-Verbindungen wie nach Ansprüchen 4-9 (s. auch nicht-Einheitlichkeit-Argumentation) betreffen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/00814

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0250043 A	27-06-2002	DE 10063435 A AU 1917402 A US 2002173509 A	04-07-2002 01-07-2002 21-11-2002
WO 0078735 A	28-12-2000	DE 19928281 A DE 10023085 A AU 5221400 A BG 106189 A BR 0011834 A CA 2375259 A CN 1356990 T CZ 20014497 A EE 200100695 A EP 1194418 A HU 0201900 A JP 2003502410 T NO 20016185 A SK 18452001 A TR 200103692 T US 2002169180 A	28-12-2000 15-11-2001 09-01-2001 30-08-2002 12-03-2002 28-12-2000 03-07-2002 13-03-2002 17-02-2003 10-04-2002 28-12-2002 21-01-2003 18-12-2001 04-04-2002 21-10-2002 14-11-2002
WO 0055141 A	21-09-2000	DE 19911509 A AU 3166700 A BG 105893 A BR 0009076 A CA 2368059 A CN 1343201 T CZ 20013326 A EE 200100484 A EP 1163227 A HU 0201832 A JP 2002539199 T NO 20014487 A PL 350522 A SK 13032001 A TR 200102782 T US 2002177601 A	21-09-2000 04-10-2000 31-05-2002 26-12-2001 21-09-2000 03-04-2002 12-12-2001 16-12-2002 19-12-2001 28-12-2002 19-11-2002 14-09-2001 16-12-2002 04-06-2002 22-04-2002 28-11-2002